Aus der Medizinischen Poliklinik in Tübingen.
(Vorstand: Prof. Otfried Müller.)

Ueber die

Herz- und Gefäßwirkung des Strophanthins bei gesunden und kranken Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe.

Unter dem Präsidium

von

Prof. Dr. **Ernst Romberg**

o. ö. Professor der Medizin, Vorstand der Medizinischen Klinik zu Tübingen.

ACAD. LUGDBAT. BIBL.

Der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität in Tübingen

vorgelegt von

Otto Vagt

Medizinalpraktikant aus Hamburg.

BERLIN.
Gedruckt bei Julius Sittenfeld, Hofbuchdrucker.
1909.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.
Referent: Prof. Dr. Romberg.

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552714_0045

Einleitung. Nach weniger beachteten Mitteilungen von Blake und Lenz ist die allgemeine Aufmerksamkeit durch Traube (1) auf die Tatsache gelenkt worden, daß die Digitaliswirkung in der Regel mit einer Steigerung des arteriellen Blutdruckes verbunden ist. Die Folgezeit wurde dann ausgefüllt durch sehr eingehende Debatten über das Zustandekommen dieser Drucksteigerung. Am Kaltblüterherzen wurde zuerst von Böhm (2) und weiter von der Schmiedebergschen Schule, namentlich von Williams (3) nachgewiesen, daß die Herzarbeit durch Digitalis vermehrt wird. Für die Warmblüter wiesen François Frank (4), Bock (5), Hedborn (6) und Cushny (7) das gleiche nach. Frühzeitig aber schon tauchte der Gedanke auf, daß die von den Digitalispräparaten hervorgerufenen Drucksteigerungen nicht nur auf eine Verstärkung der Herztätigkeit zu beziehen seien, sondern daß an ihrem Zustandekommen auch eine Verengerung gewisser Gefäßgebiete beteiligt sein müsse. Dieser Gedanke wurde zuerst wiederum von Traube (8) ausgesprochen und experimentell gestützt. Eine große Anzahl von Beobachtern, von denen hier nur Galan (9), Fothergill (10), Legroux (11), Klug (12), Donaldson und Stevens (13), Ringer und Sainsberg (14), Thomsen (15), Langaard (16), Schäfer (17), Kobert (18), L. Brunton und Turnicliffe (19), Bradford und Philipps (20) und Friedel Pick (21) genannt seien, bestätigten mit den verschiedensten, wenn auch nicht immer einwandfreien Methoden das Auftreten von Gefäßkontraktionen bei der Digitaliswirkung.

Auf der anderen Seite wurde von einer großen Anzahl von Untersuchern, ich nenne hier nur Ackermann (22), Goertz (23), Koppe (24) und vor allen Dingen Schmiedeberg (25) und seine Schule, eine Gefäßwirkung der Digitaliskörper durchaus in Abrede gestellt. Noch im Jahre 1906 schreibt Schmiedeberg (26) nach Besprechung der auf die Gefäßwirkung der Digitaliskörper bezüglichen Arbeiten: „Die Digitalis und alle übrigen therapeutisch benutzten Stoffe dieser Gruppe wären schlechte Mittel bei Herzkrankheiten, wenn sie die kleineren Arterien und vielleicht auch die Kapillaren enger machten und dem Durchtritt des Blutes einen

größeren Widerstand bereiteten. Dadurch würde die Zirkulation nicht begünstigt, sondern gehemmt werden usw. usw."

Nun ist es in neuerer Zeit außer durch Friedel Pick namentlich durch die ausgezeichneten und grundlegenden Arbeiten von Gottlieb und Magnus (27) sicher erwiesen, daß den Digitaliskörpern in großen (toxischen) Dosen zweifelsohne eine starke Gefäßwirkung zukommt.

Gottlieb und Magnus sahen auf Injektion von 1—2 mg Strophanthin (Böhringer) pro Kilogramm des Versuchstieres bei atropinisierten Hunden in Morphiumnarkose einmal plethysmographisch eine enorme Kontraktion im Splanchnikusgebiet (Milz, Niere, Darm) bei gleichzeitiger sehr starker Dilatation in der Peripherie (Bein) und einer Blutdrucksteigerung, die binnen wenigen Minuten mehr als das Doppelte des Normalwertes erreichte, um dann einem raschen Abfall infolge systolischen Herzstillstandes zu weichen. Sie bestätigten dann zweitens die plethysmographisch erhaltenen Resultate in elegantester Weise durch Messung der nach Strophanthininjektion aus einer Darmvene und einer Schenkelvene abfließenden Blutmenge und zeigten auch auf diesem Wege, daß die Gefäße des Darmes durch Strophanthin stark kontrahiert werden, während die Arterien des Beines sich erweitern. Auch für andere Körper der Digitalisgruppe, das Digitalinum verum, das Konvallamarin und das Strophanthin-Thoms konnten sie eine gleichartige Gefäßwirkung nachweisen. Beim reinen Digitoxin dagegen fanden sie eine Kontraktion des gesamten arteriellen Systems, der äußeren wie auch der inneren Strombahnen.

Durch eine Reihe äußerst geistvoller Versuchsanordnungen gelang es den genannten beiden Forschern denn auch, die von ihnen nachgewiesene Gefäßwirkung der Digitaliskörper bezüglich ihrer eigentlichen Ursachen näher zu analysieren. Demgemäß kommen sie am Schluß ihrer Abhandlung zu folgenden Sätzen:

„Nach dem Angeführten kommt die Drucksteigerung nach Digitalis zustande

1. durch die Verstärkung der Herztätigkeit,

2. durch die Kontraktion der Gefäße.

Diese Kontraktion der Gefäße ist durch periphere Wirkung bedingt und kann entweder, wie beim Digitoxin, eine allgemeine sein oder, wie bei den anderen untersuchten Präparaten, sich auf das Splanchnikusgebiet beschränken. In letzterem Falle weicht das Blut nach der Körperperipherie aus, und auf die peripheren Gefäße wirken drei Einflüsse ein:

1. die direkt kontrahierende Wirkung des betreffenden Digitaliskörpers,

2. die passive Dehnung, welche die Gefäße durch das aus den Eingeweiden verdrängte Blut erfahren, und

3. eine aktive reflektorische Erweiterung, welche durch die Verengerung der Bauchgefäße ausgelöst wird.

Der erste dieser Einflüsse wird durch die beiden anderen überkompensiert."

Durch diese klassischen Untersuchungen ist nun freilich eine energische Wirkung der Digitaliskörper in toxischen Dosen ein für allemal festgelegt. Wie es mit der Wirkung arzneilicher Gaben beim Menschen steht, geht daraus noch nicht hervor. Man darf eben nicht übersehen, daß Gottlieb und Magnus Dosen von 1—2 mg Strophanthin pro Kilogramm Tier verwendeten, während man beim Menschen (mit einem Durchschnittsgewicht von 70 bis 80 kg) über 1 mg im allgemeinen nicht herausgeht und somit nur den 70. bis 80. respektive 140. bis 160. Teil der beim Tier dargereichten Menge verwendet. Diesen Punkt haben denn Gottlieb und Magnus auch selber ins Auge gefaßt, und so schreiben sie als Abschluß ihrer Ausführungen: „Aufgabe weiterer Untersuchungen wird es sein, zu ermitteln, ob die hier geschilderten Gefäßveränderungen, wie sie das Tierexperiment lehrt, auch bei den kleinen und langsam wirkenden Dosen, wie sie am Krankenbett angewendet werden, sich nachweisen lassen."

Daß diese von der Pharmakologie so klar vorgezeichnete Aufgabe seitens der Klinik nicht längst gelöst worden ist, hat seinen Grund im wesentlichen in mancherlei methodischen Schwierigkeiten. Das Bestreben nach ihrer Lösung bestand lange, und das Bedürfnis danach war ein allgemeines. Trotzdem blieb die Lösung der Frage unmöglich, solange nur die sehr langsam wirkenden, innerlich dargereichten Digitalispräparate zur Verfügung standen. Erst seitdem mit der Einführung intravenöser Injektionen von Digalen und Strophanthin die Möglichkeit einer sehr raschen (akuten) Digitalisierung auch beim Menschen gegeben war, erschien es überhaupt denkbar, experimentelle Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkung der Digitaliskörper auch am menschlichen Körper vorzunehmen.

Aber auch das Studium rasch ablaufender Kreislaufänderungen beim Menschen wurde erst ermöglicht durch die Einführung der plethysmographischen Methode in die Klinik, die in den letzten 6 Jahren von Romberg (28) und O. Müller (29) durchgeführt wurde. Auch die tachographische Methode, die früher nur von Sahli (36) und Fr. Kraus (31) gelegentlich klinisch verwandt, ebenfalls von Romberg und O. Müller (32) in neuerer Zeit mit gutem Erfolge benutzt worden ist, konnte hier weiterhelfen.

Aus technischen Gründen unzulänglich aber erwies sich die anfangs vielversprechende Methode der Partialwägung der einzelnen Körperabschnitte, wie sie O. Müller (33) seinerzeit angegeben hatte.

Da nun einerseits heutzutage eine akute (binnen einer oder weniger Minuten einsetzende) Digitalisierung möglich geworden ist und da wir weiter beim Menschen verwendbare Methoden haben, die gewisse Rückschlüsse auf das Verhalten der peripheren Gefäße einerseits, des Herzens andererseits gestatten, so bin ich der Aufforderung von Herrn Prof. Otfried Müller gern nachgekommen, die Herz- und Gefäßwirkung des Strophanthins zunächst beim Gesunden und weiterhin dann auch beim Herzkranken experimentell zu untersuchen.

Technik. Die technischen Details der Untersuchungen waren folgende: Die Versuchsperson saß in selbstgewählter Stel-

lung auf einem möglichst bequemen Sessel, sodaß sie sich gut durch längere Zeit (etwa $^3/_4$ Stunden und mehr) absolut bewegungslos verhalten konnte. Ihr linker Vorderarm ruhte zwanglos in einem Wasserplethysmographen, der seine Kurve mit einer Müllerschen Schreibvorrichtung auf den über 2 m langen Rußstreifen eines langsam laufenden Albrechtschen Kymographions verzeichnete. In entsprechendem Abstand unterhalb der Kurve markierte eine Jaquetsche Sekundenuhr sowohl die Zeit, wie die Abszisse. Durch empirische Eichung der Schreibvorrichtung ließ sich aus dem jeweiligen Stand der Kurve in Volumenprozenten des eingeschlossenen Teiles des Vorderarmes direkt die wechselnde Blutfüllung darstellen.

Am rechten Arm der Versuchsperson wurde die Binde des Recklinghausenschen Blutdruckapparates angebracht, und gleichmäßig in Abständen von 5 Minuten wurde während des ganzen Versuches der maximale und der minimale Blutdruck bestimmt.

In der rechten Fossa supraclavicularis wurde nach dem Vorgange Otto Franks mittels des von O. Müller (34) konstruierten Rezeptors ein Tachogramm vom Truncus anonymus respektive der Arteria subclavia aufgenommen. Der Tachograph stand hinter dem Rücken der Versuchsperson, und seine Flamme war durch eine kurze Schlauchleitung mit dem auf der rechten Schulter befindlichen Rezeptor verbunden. Während der ganzen Versuchsdauer wurde alle 5 Minuten ein Flammenbild von einigen Pulsen aufgenommen.

So wurden fortlaufend registriert das Volumen der peripheren Gefäße, in regelmäßigen Abständen von 5 Minuten die Druckamplitude in der rechten Brachialis und der Ablauf der Stromgeschwindigkeit während eines Pulsschlages im Truncus anonymus respektive in der Arteria subclavia.

Nachdem das einige Zeit geschehen war, wurde am rechten Arm, unter Benutzung des Recklinghausenschen Apparates als Stauungsbinde, 1 mg Strophantin-Böhringer intravenös injiziert, was nach entsprechenden Vorübungen mit nur 2 Ausnahmen stets glatt gelang. Es folgte dann eine Nachbeobachtung mit den 3 genannten Methoden durch $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde. Eine längere Ausdehnung der Versuche war nicht möglich, da die Versuchspersonen in der Regel nicht länger in völlig bewegungsloser Stellung auszuharren vermögen. Bei den gesunden Versuchspersonen war auch die mit den Methoden nachweisbare Zirkulationsveränderung nach Ablauf dieser Zeit in der Regel völlig wieder ausgeglichen und der vor dem Experiment bestehende Zustand wiederhergestellt.

Besonderer Beachtung bedurften bei den Versuchen die psychischen Vorgänge. Aus den Untersuchungen Lehmanns (35), Bergers (36) und Anderer ist ja bekannt, welch enormen Einfluß die Gefühle von Lust und Unlust, von Spannung und Lösung, von Beruhigung und Erregung auf den gesamten Kreislauf, besonders aber auf die vasomotorische Innervation der peripheren Gefäße, deren wechselnden Zustand uns der Plethysmograph wiedergibt, auszuüben vermögen.

O. Müller (37) ist diesen psychischen Vorgängen bei seinen früheren plethysmographischen Untersuchungen ebenfalls

nachgegangen und hat auch mich veranlaßt, bei den in Rede stehenden Beobachtungen weitgehende Rücksichten auf sie zu nehmen.

Die Versuche wurden deshalb stets um die gleiche Tageszeit (3 Uhr nachmittags) vorgenommen. Dann wurde zunächst, nachdem die Versuchsperson in dem stets gleichmäßig temperierten Zimmer auf dem Untersuchungsstuhl zur Ruhe gekommen war, durch einige Zeit der Normalstand der plethysmographischen Kurve registriert. Nunmehr wurde die erste Blutdruckmessung vorgenommen. Diese ihnen neuartige Manipulation löste bei einer großen Anzahl von Versuchspersonen bereits beträchtliche psychische Effekte aus, die sich in einem raschen Absinken der plethysmographischen Kurve dokumentierten, das aber stets nach Ablauf von einer, höchstens zwei Minuten wieder vollständig ausgeglichen wurde. Hatte die plethysmographische Kurve wieder ihren ursprünglichen Stand erreicht, so wurde durch 10 oder 15 Sekunden zwecks Feststellung des normalen Flammenbildes eine tachographische Aufnahme gemacht. Wenn nunmehr die unmittelbaren Vorbereitungen zur Injektion in Gestalt von Abwaschen und Desinfizieren der rechten Ellenbeuge, sowie von Anstauen der Vene durch Aufblasen der Recklinghausenschen Manschette getroffen wurden, trat bei den meisten Versuchspersonen ein ganz enormer psychisch bedingter Absturz ein, und die vorher großen Volumpulse verkleinerten sich wesentlich. Es darf hinzugefügt werden, daß bei allen den genannten Manipulationen jede Erschütterung des Körpers der Versuchsperson sorgfältig vermieden wurde, sodaß die Differenzen im Stande der plethysmographischen Kurve auf rein mechanische Momente nicht zurückgeführt werden können.

Der unter dem Einfluß der Vorbereitungen zur Injektion durch die Gefühle der Unlust und Spannung bedingte Absturz des Plethysmogramms war häufig ein so hochgradiger, daß der mit leichtem Schmerz verbundene endliche Einstich kaum noch eine weitere Gefäßkontraktion zeitigen konnte. War die Nadel aus der Vene herausgezogen und die Einstichstelle mit Pflaster bedeckt, so erhob sich die plethysmographische Kurve regelmäßig bald wieder zu ihrer früheren Höhe, um sich auf dieser mit den normalen Schwankungen durch längere Zeit, in der Regel etwa $^1/_2$ Stunde lang, zu erhalten. Nach dieser Zeit begann dann die Kurve, wie bei allen derartig ausgedehnten plethysmographischen Versuchen, ganz allmählich, aber unaufhaltsam abzusinken, weil das Wasser im Plethysmographen sich mit der Zeit abkühlte und seine Temperatur z. B. nach etwa einstündiger Dauer des Versuches 4^0 C weniger betrug, als anfangs. Dieser geschilderte Verlauf der Kurve war bei ruhigen und gesetzten Versuchspersonen weniger stark, bei leicht erregbaren Menschen aber sehr deutlich ausgesprochen. Er ließ sich bei leichter erregbaren Personen auch dann feststellen, wenn ein einfacher Hautstich neben die Vene mit leerer Spritze ausgeführt wurde, während die Versuchsperson glaubte, es würde ihr Strophanthin intravenös injiziert.

Als Versuchspersonen dienten Studenten im Alter von 18 bis 23 Jahren, die sich freiwillig zu den Experimenten erboten hatten. Die meisten von ihnen hatten mehrfach gefochten und waren demgemäß gewohnt, vor einem leichten Schmerz nicht zurückzuschrecken.

Versuche an Gesunden.

Die einzelnen Versuche stellen sich in folgender Weise dar:

1. Stud. med. 19 Jahre alt, gesund.

Zeit	Plethysmogramm	Tachogramm	Max.-Druck	Min.-Druck	Amplitude
Vor der Injektion	Horizontal verlaufend	Normal, gleichmäßig	125 cm	60 cm	65 cm Wasser
1. Blutdruckmess.	— 0,9 Vol.-Proz.	—	—	—	—
2 Minuten später .	Normalstand	—	—	—	—
Vorbereitungen zur Injektion .	— 1,6 Vol.-Proz.	—	—	—	—
Injektion (1 mg) .	— 1,7 „	—	—	—	—
5 Minuten nach der Injektion . . .	— 0,7 „	Leicht gesteig.	132 cm	58 cm	74 cm Wasser
10 Minuten nach der Injektion . . .	Normalstand	Leicht gesteig.	138 „	56 „	82 „ „
15 Minuten nach der Injektion . . .	+ 0,1 Vol.-Proz.; Pulse leicht vergrößert	Mäßig gesteig.	134 „	58 „	76 „ „
20 Minuten nach der Injektion . . .	Normalstand; Pulse noch etwas größer	Mäßig gesteig.	130 „	55 „	75 „ „
Eisreaktion . . .	— 1,7 Vol.-Proz.	—	140 „	60 „	80 „ „
25 Minuten nach der Injektion . . .	Normalstand	Leicht gesteig.	132 „	62 „	70 „ „
30 Minuten nach der Injektion . . .	— 0,1 Vol.-Proz.	—	130 „	55 „	75 „ „
38 Minuten nach der Injektion . . .	— 0,7 Vol.-Proz.	—	132 „	62 „	70 „ „

Während also das Plethysmogramm zunächst horizontal verlief, sank es durch die psychische Reaktion bei der Blutdruckmessung um 0,9 Volumprozent, bei den Vorbereitungen zur Injektion um 1,6 Volumprozent, sodaß die eigentliche Injektion nur noch eine Gefäßkontraktion von 0,1 Volumprozent zeitigte. Gleich nach der Injektion stieg das Plethysmogramm wieder an, sodaß nach 5 Minuten nur noch eine Kontraktion von 0,7 Volumprozent nachweisbar war. Nach 10 Minuten war der Normalstand erreicht, der dann mit einer ganz geringfügigen Ueberschreitung von 0,1 Volumprozent bis zu einer halben Stunde nach der Injektion anhielt. Von da ab fiel die Kurve teils durch Ermüdung der Versuchsperson, teils durch Abkühlung des Wassers, wie bei jedem längeren plethysmographischen Versuch, ganz allmählich ab. Die 20 Minuten nach der Injektion vorgenommene Eisreaktion ($^1/_2$ Minute langes Auflegen von einem Stück Eis auf den Sulcus bicipit. int. des im Plethysmographen ruhenden linken Armes) zeigte, daß die Arterie sich in einem durchaus normalen Zustand befand, das heißt weder kontrahiert, noch passiv gedehnt war. Bei Abschluß des Versuches waren Flamme und Blutdruck zu annähernd normalem Verhalten zurückgekehrt. Die Pulsfrequenz war, als Zeichen eingetretener Strophanthinwirkung, von der Injektion an bis zum Ende des Versuchs leicht verringert.

2. Stud. med., 23 Jahre, gesund.

Zeit	Plethysmogramm	Tachogramm	Max.-Druck	Min.-Druck	Amplitude
Vor der Injektion . .	Horizontal verlauf.	Normal, gleichmäßig	165	80	85
Vorbereitungen zur Inj.	— 1,0 Vol.-Proz.	—	—	—	—
Injektion ($^3/_4$ mg) . . .	— 1,2 „	—	—	—	—
5 Min. nach der Injekt.	— 0,8 „	Deutl. gesteig.	175	85	90
10 „ „ „ „	— 0,1 „	Spur gesteigert	175	80	95
$12^1/_2$ „ „ „ „	Normalstand	—	—	—	—
15 „ „ „ „	+ 0,2 Vol.-Prozent; Vol.-Pulse gleich	—	165	75	90
20 „ „ „ „	— 0,2 Vol.-Proz.	—	—	—	—
25 „ „ „ „	Normalstand	—	—	—	—
Eisreaktion	— 1,4 Vol.-Proz.	—	—	—	—
30 Min. nach der Injekt.	Normalstand	—	163	75	88

Während also das Plethysmogramm zunächst wiederum horizontal verlief, sank es durch die psychische Reaktion bei den Vorbereitungen zur Injektion um 1,0 Volumenprozent, sodaß die eigentliche Injektion nur noch eine Gefäßkontraktion von 0,2 Volumenprozent zeitigte. Gleich nach der Injektion stieg das Plethysmogramm wieder an, sodaß 5 Minuten nach der Injektion nur noch eine Kontraktion von 0,8 Volumenprozent, nach 10 Minuten eine solche von 0,1 Volumenprozent nachweisbar war, während nach 12 Minuten der Normalstand erreicht war. Dieser wurde dann mit einer geringfügigen Ueberschreitung von 0,2 Volumenprozent und einer folgenden vorübergehenden Senkung von 0,2 Volumenprozent bis zu einer halben Stunde nach der Injektion eingehalten. Hier wurde der Versuch abgebrochen. Die 25 Minuten nach der Injektion vorgenommene Eisreaktion (1/2 Minuten langes Auflegen von einem Stück Eis auf den Sulcus bicipit. int. des im Plethysmographen ruhenden linken Armes) zeigte, daß die Arterie sich wiederum in einem durchaus normalen Zustand befand, daß heißt weder kontrahiert noch passiv gedehnt war. Bei Abschluß des Versuches waren Flamme und Blutdruck zu annähernd normalem Verhalten zurückgekehrt. Die Pulsfrequenz war, als Zeichen der Strophanthinwirkung, von der Injektion an bis zum Ende des Versuches sehr deutlich vermindert.

3. Stud. rer. nat.. 20 Jahre, gesund.

Zeit	Plethysmogramm	Tachogramm	Max.-Druck	Min.-Druck	Amplitude
Vor der Injektion . .	Horizontal verlauf.	Normal, gleichmäßig	135	65	70
Vorbereitungen zur Inj.	— 1,3 Vol.-Proz.	—	—	—	—
Injektion (1 mg) danach leichter Schmerz .	— 1,75 „	—	—	—	—
5 Min. nach der Injekt.	— 1,75 „	Sehr deutlich gesteigert	150	68	82
10 „ „ „ „	— 0,55 „	Mäßig gesteig.	158	70	88
15 „ „ „ „	— 0,2 „	—	—	—	—
20 „ „ „ „	— 0,3 „	—	155	68	87
Eisreaktion	— 1,6 „	—	150	68	82
30 Min. nach der Injekt.	— 0,7 „	—	—	—	—
34 „ „ „ „	— 0,6 „	—	145	65	80

Während also das Plethysmogramm zunächst horizontal verlief, sank es wiederum durch die Vorbereitungen zur Injektion um 1,3 Volumenprozent, sodaß die eigentliche Injektion nur noch eine Gefäßkontraktion von 0,45 Volumenprozent zeitigte. Nach der Injektion trat kurze Zeit ein leichter brennender Schmerz auf (vermutlich durch Eindringen ganz geringer Mengen von Strophanthin in das Unterhautzellgewebe). Dieser Schmerz genügte bereits, um die Wiedererhebung der Kurve wesentlich zu verzögern. 5 Minuten nach der Injektion bestand noch immer die starke Gefäßkontraktion von 1,75 Volumenprozent; nach 10 Minuten hatte sich dieselbe auf — 0,55 Volumenprozent vermindert, und erst nach 15 Minuten erreichte die Kurve wieder annähernd den Normalstand, wenn auch noch ein Defekt von 0,2 Volumenprozent blieb. Ein Ueberschreiten des Normalstandes, wie bei den anderen Kurven, trat nicht ein, vielmehr hielt sich die Kurve bis zu 25 Minuten nach der Injektion dicht unterhalb desselben. Um diese Zeit wurde eine Eisreaktion vorgenommen (1/2 Minuten langes Auflegen von einem Stück Eis auf den Sulcus bicipit. int. des im Plethysmographen ruhenden linken Armes). Die Reaktion erwies das Gefäß als voll kontraktionsfähig, denn sie war von einer Volumenverminderung von 1,6 % gefolgt. Nach der Eisreaktion erreichte die Kurve nicht wieder ganz die Höhe des Normalstandes, sondern sank, wie so häufig gegen Ende längerer plethysmographischer Versuche, allmählich ab. Bei Abschluß des Versuches waren Flamme und Blutdruck wieder zu annähernd normalem Zustand zurückgekehrt. Die Pulsfrequenz war, als Zeichen eingetretener Strophanthinwirkung, von der Injektion an bis zum Ende des Versuches deutlich verringert.

Im Anschluß an den letzten, durch geringen, kurzdauernden Schmerz ganz leicht entstellten Versuch, sei noch ein weiterer mitgeteilt, bei dem durch Eintritt von Strophanthin ins Unterhautzellgewebe während der ganzen Zeit nach der Injektion lebhafter Schmerz an der Einstichstelle bestand, da zwar der weitaus größere Teil in die Blutbahn gelangte, ein kleinerer aber nebenbei austrat.

4. Stud. med., 19 Jahre, gesund.

Zeit	Plethysmogramm	Tachogramm	Max.-Druck	Min.-Druck	Amplitude
Vor der Injektion . .	Zunächst lange sehr gleichmäß. verlauf., mit nur ganz geringfüg. Senkungen bei der Druckmess.	Normal, gleichmäßig	118	68	50
Vorbereitungen zur Inj.	— 1,8 Vol.-Prozent	—	—	—	—
Injektion (1 mg), danach dauernder brennender Schmerz . . .	— 2,0 „	—	—	—	—
5 Min. nach der Injekt.	— 1,3 „	Gesteigert	125	75	50
10 „ „ „ „	— 1,2 „	Deutl. gesteig.	130	72	58
15 „ „ „ „	— 1,2 „	„	132	75	57
20 „ „ „ „	— 1,7 „	„	134	76	58
25 „ „ „ „	- 1,2 „	„	140	72	68
30 „ „ „ „	— 1,5 „	Leicht gesteig.	146	78	68
38 „ „ „ „	— 1,8 „	„	145	75	70
48 „ „ „ „	—	—	138	70	68

Das zunächst sehr gleichmäßig horizontal verlaufende Plethysmogramm, das bei den verschiedenen Blutdruckmessungen nur ganz geringfügige Schwankungen zeigt, sinkt bei den Vorbereitungen zur Injektion um 1,8 Volumenprozent ab. Die Injektion selbst brachte dann nur noch ein weiteres Absinken um 0,2 Volumenprozent. Da nach der Injektion dauernd ein lebhafter brennender Schmerz zurückblieb, so erhob sich die Kurve nur sehr allmählich wieder und blieb dauernd durchschnittlich um etwa 1,3 Volumenprozent unterhalb des Normalstandes. Gegen Ende des Versuches sank sie dann noch weiter ab. Der Blutdruck, namentlich auch der maximale, ist, entsprechend der durch den Schmerz bedingten Gefäßkontraktion stärker erhöht, als sonst nach Strophanthininjektionen. Die Flamme zeigt eine deutliche Steigerung. Die Pulsfrequenz blieb während der ganzen Dauer des Versuches annähernd unverändert, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß der verlangsamende Einfluß des Strophanthins und der beschleunigende des Schmerzes sich annähernd die Wage hielten.

Außer den vorstehend im Detail wiedergegebenen 4 Versuchen habe ich noch 5 weitere bei gesunden jungen Männern gemacht, die im Prinzip zu den gleichen Resultaten führten, wie die beiden ersten, auf deren Wiedergabe hier also verzichtet werden kann. Die Plethysmogramme verlaufen genau wie die unter 1. und 2. geschilderten, nur waren bei einigen der Versuche die Veränderungen der Flamme und des Blutdruckes sehr geringfügige. Um nun festzustellen, welcher Anteil an den geschilderten Veränderungen des Volumenpulses, Strompulses und Druckpulses der Strophanthinwirkung als solcher zukommt, und welcher weitere Teil auf die geschilderten psychischen Reaktionen zu beziehen ist, haben wir bei zwei gesunden jungen Männern, die mit den übrigen Versuchspersonen bekannt waren und somit vom Hörensagen wußten, was mit ihnen vorgenommen werden sollte, einfache Einstiche in die Haut mit leerer Spritze vorgenommen, während sie sich in dem Glauben befanden, es würde ihnen 1 mg Strophanthin in die Vene eingespritzt.

Einer dieser Versuche sei nachstehend wiedergegeben:

5. Stud. rer. nat., 19 Jahre, gesund.

Zeit	Plethysmogramm	Tachogramm	Max.-Druck	Min.-Druck	Amplitude
Vor der Injektion . .	Horizontal verlauf.	Normal, gleichmäßig	155	90	65
Vorbereitungen zur Inj.	— 0,9 Vol.-Prozent	—	—	—	—
Injectio vacua	— 0,9 „	—	—	—	—
$2^1/_2$ Min. nach der Injekt.	Normalstand	—	—	—	—
5 „ „ „ „	+ 0,05 Vol.-Prozent	Unverändert	158	90	68
10 „ „ „ „	Normalstand	„	155	90	65
15 „ „ „ „	+ 0,1 Vol.-Prozent	„	155	95	60
20 „ „ „ „	+ 0,2 „	„	160	96	64
Eisreaktion	— 0,9 „	—	—	—	—
25 Min. nach der Injekt.	— 0,3 „	Unverändert	155	100	55
30 „ „ „ „	— 0,3 „	„	156	98	58
35 „ „ „ „	— 0,1 „	„	162	102	60
39 „ „ „ „	— 0,5 „	„	156	96	60

Während also das Plethysmogramm zunächst horizontal verlief, sank es durch die psychische Reaktion bei den Vorbereitungen zur Injektion wiederum um 0,9 Volumenprozent, sodaß der eigentliche Einstich keine weitere Gefäßkontraktion mehr zeitigte. Gleich nach dem Einstich stieg das Plethysmogramm wieder an, und zwar rascher als bei den Injektionen, weil das Schmerzgefühl des einfachen Hautstiches ein sehr geringes war. Nach $2^1/_2$ Minuten war der Normalstand bereits wieder erreicht, nach 5 Minuten war derselbe bereits um 0,05 Volumenprozent überschritten, ein Zustand, der sich 20 Minuten nach der Injektion bis auf eine Vermehrung von 0,2 Volumenprozent steigerte. Die um diese Zeit vorgenommene Eisreaktion ($^1/_2$ Minute langes Auflegen von einem Stück Eis auf den Sulcus bicipit. int. des im Plethysmographen ruhenden linken Armes) zeigt, daß die Arterie sich in durchaus normalem Zustand befand, daß heißt weder kontrahiert, noch passiv gedehnt war; sie ergab, wie auch bei anderen Versuchen, fast die gleiche Volumenverminderung wie der Reiz des Einstiches.

Nach der Eisreaktion stieg die Kurve wieder stark an, sodaß bis zu 35 Minuten nach der Injektion der Normalstand annähernd (— 0,1 bis 0,3 Volumenprozent) wieder erreicht wurde. Zum Schluß sank die Kurve dann, wie bei allen längeren plethysmographischen Versuche, allmählich ab. Flamme wie Blutdruck zeigten während des ganzen Versuches keine bemerkenswerten Veränderungen. Eine Veränderung der Pulsfrequenz trat nicht ein.

Im Anschluß an die im Versuch 5 mitgeteilte Injectio vacua sei hier noch ein weiterer Fall aufgefürt, bei welchem sich zufällig durch Unwegsamwerden der engen Injektionsnadel infolge Gerinnung des aspirierten Blutes die Injektion nicht ausführen ließ, nachdem der Einstich in die Vene bereits gemacht war. Es handelte sich um einen leicht erregbaren jungen Mann, der, trotzdem er sich freiwillig zu dem Versuch erboten hatte, sehr intensiv von dem Gedanken beherrscht wurde, es solle ihm nun ein „Gift“ in das Blut gespritzt werden. Es wurde ihm nicht gesagt, daß eine Injektion überhaupt gar nicht vorgenommen war. So wurde er in erster Linie durch den Inhalt seiner Vorstellungen und wohl erst sehr sekundär durch den geringfügigen Schmerz beim Einstechen der Nadel, der sich nach seiner eigenen Aussage beim Herausziehen derselben sofort wieder verlor, einer Ohnmacht nahegebracht. Sein Puls wurde zuerst sehr groß und stark klopfend, um bald bis fast zur Unfühlbarkeit zu verschwinden. Die Hautfarbe war äußerst bleich, das Bewußtsein blieb gerade so weit erhalten, daß er seine Stellung auf dem Untersuchungsstuhl unverändert bewahren konnte.

Im einzelnen verlief der Versuch folgendermaßen:

6. Stud. jur., 19 Jahre, gesund.

Zeit	Plethysmogramm	Tachogramm	Max.-Druck	Min.-Druck	Amplitude
Vor der Injektion . .	Horizontal verlaufend	Normal, gleichmäßig	—	—	—
1. Blutdruckmessung .	— 0,7 Vol.-Prozent	—	148	70	78
Vorbereitgn. zur Injekt.	— 1,1 „	—	—	—	—
Frustraner Einstich . .	— 1,45 „	—	—	—	—
5 Min. nach der Injekt.	+ 0,1 „ fast dreifach große Pulse	—	—	—	—
10 „ „ „ „	— 1,5 Vol.-Prozent; minimale Pulse	Etwas kleiner; Vermehrung d. Neben- u. Nachschläge	138	80	58
15 „ „ „ „	— 1,2 Vol.-Prozent	—	—	—	—
20 „ „ „ „	— 0,7 „	—	—	—	—
25 „ „ „ „	— 0,7 „	Deutlich höher als vor dem Einstich	140	75	65
30 „ „ „ „	— 0,8 „	—	—	—	—
35 „ „ „ „	— 0,9 „	—	140	75	65
40 „ „ „ „	— 1,2 „	—	—	—	—
45 „ „ „ „	— 1,3 „	—	—	—	—
50 „ „ „ „	— 1,0 „	—	—	—	—
55 „ „ „ „	— 0,8 „	Deutlich höher als vor dem Einstich	140	75	65

Das zunächst horizontal verlaufende Plethysmogramm sank also durch die psychische Reaktion bei der 1. Blutdruckmessung um 0,7 Volumenprozent und bei den Vorbereitungen zur Injektion um 1,1 Volumenprozent, sodaß der frustrane Einstich selbst nur noch eine weitere Verminderung von 0.35 Volumenprozent zeitigte. Nach dem Herausziehen der Nadel stieg die Kurve sehr rasch an, sodaß 5 Minuten nach dem Einstich der Normalstand um 0,1 Volumenprozent überschritten war und sich bei einer Verlangsamung der Pulsfrequenz auf fast die Hälfte eine Vergrößerung der Volumenpulse auf das $2^1/_2$fache einstellte. In den nächsten fünf Minuten stürzte dann die Kurve rapid ab, sodaß 10 Minuten nach dem Einstich eine Verringerung von 1,5 Volumenprozent vorhanden war. Die Pulsfrequenz stieg wieder zu normalem Werte. Die Pulsgröße ging herab bis an die Grenze der Sichtbarkeit. Flamme und Blutdruck ergaben um diese Zeit geringere Werte. Von nun ab hielt sich die plethysmographische Kurve bis zu 45 Minuten nach dem Einstich dauernd tief, um dann gegen das Ende des Versuches in gleicher Weise wie Flamme und Blutdruck, wieder etwas anzusteigen, ohne jedoch den Normalstand auch nur annähernd erreicht zu haben. Die Pulsfrequenz war gegen Ende des Versuches etwas größer als vor dem Einstich. Die Gesichtsfarbe war wieder eine bessere geworden, der Puls fühlte sich, wie ja im Tiefstand des Plethysmogramms und in der Verringeruug der Amplitude zum Ausdruck kommt, noch kleiner an, als zu Beginn des Versuches. Die Hände waren noch kalt. Einige Zeit, nachdem die Versuchsperson aus ihrer erzwungenen Ruhestellung befreit war und ihren lästigen Vorstellungsinhalt vollständig aufgegeben hatte, kehrten durchaus normale Verhältnisse zurück.

Ueberschaut man zunächst die Reihe der ohne Störung verlaufenen Versuche, bei denen gesunden jungen Leuten 1 mg (in zwei Ausnahmefällen $^3/_4$ mg) Strophanthin-Böhringer intravenös injiziert wurde, so läßt sich folgendes sagen.

1. Das die arterielle Gefäßweite widerspiegelnde Plethysmogramm wurde in äußerst charakteristischer und starker Weise durch die mit den Injektionen untrennbar verbundenen psychischen Alterationen beeinflußt. Vergleicht man die Versuchsprotokolle, bei denen die Strophanthinwirkung Gelegenheit gehabt hätte, sich

zu entfalten, und diejenigen, bei denen Strophanthin überhaupt gar nicht eingespritzt worden war, so sind die in Erscheinung tretenden Unterschiede des Kurvenverlaufes ganz geringfügige, ja kaum erkennbare. Die Kurve erhob sich ausnahmslos in allen Fällen unmittelbar nach Beendigung der Injektion wieder aus ihrem zum weitaus größten Teil psychisch bedingten Tiefstand und kehrte mehr oder weniger rasch zum Normalstand zurück, diesen sowohl bei den wahren, wie auch bei den vorgetäuschten Injektionen, um geringfügige Werte (0,1 bis 0,2 Volumenprozent) überschreitend. Sie verharrte dann durchschnittlich bis zum Ablauf der ersten halben Stunde nach der Injektion etwa auf den Normalstand oder dicht darunter und fiel sowohl mit, wie ohne Strophanthin nach dieser Zeit, offenbar durch den gemeinschaftlichen Einfluß einer Ermüdung der Versuchsperson und einer Abkühlung des im Plethysmographen eingeschlossenen Wassers langsam, aber unaufhaltsam ab. Der einzige überhaupt erkennbare Unterschied im Verlauf der Kurve bei wirklichen und vorgetäuschten Injektionen bestand darin, daß die Kurve nach der vorgetäuschten Injektion gewöhnlich etwas schneller den Normalstand wieder erreichte, als bei den Venenpunktionen. Diese Differenz dürfte darin ihre Erklärung finden, daß der einfache Hautstich schneller verlief und darum weniger Schmerz sowie geringeren psychischen Effekt verursachte, als die Venenpunktion. Die Vergrößerung der Volumenpulse, die sich nach Strophanthininjektion einzustellen pflegte, sobald die Kurve den Normalstand wieder erreicht hatte, findet sich auch bei den vorgetäuschten Injektionen angedeutet und ist in dem Falle, in welchem nach Injectio vacua eine Ohnmacht eintrat, am stärksten ausgesprochen. Sie hat wohl nichts weiter zu bedeuten, als daß die sich nach starker Kontraktion bis etwas über den Normalstand wieder erweiternde Arterie zu dieser Zeit eine etwas geringer gespannte Wand hat, als vor dem Versuch, sodaß sie den gleichen oder inzwischen eingetretenen stärkeren Druckschwankungen in erhöhtem Maße ausweichen kann. Die vergrößerten Volumenpulse kehrten dann auch jedesmal zu normaler oder unternormaler Größe zurück, sobald nach kurzer Zeit die Kurve wieder ebenso hoch oder tiefer stand, als vor dem Versuch.

Die bei einigen Versuchen bei wiederhergestelltem Normalstand der Kurve vorgenommenen Eisreaktionen zeigten, daß die Kontraktilität der Arterie zu jener Zeit wieder genau die gleiche war, wie vor dem Versuch, denn es gelang 20 Minuten nach der Injektion durch Auflegen des Eisstückes in den allermeisten Fällen, ganz den gleichen Kontraktionsgrad der Arterie zu erzielen, wie er unmittelbar vor der Einverleibung des Mittels durch psychische Reaktion + Einstich hervorgerufen war.

Aus den geschilderten Verhältnissen, das heißt einmal aus der Tatsache, daß der Kurvenstand sich für längere Zeit wieder über, respektive auf den Normalstand erhob, gleichgültig, ob wirklich Strophanthin in die Blutbahn gelangt war, oder nicht, und zweitens aus dem Nachweis ganz gleichstarker Kontraktionsfähigkeit der Arterie auf ein bestimmtes Minimum vor und nach der Einverleibung von Strophanthin, möchte ich den Schluß ziehen, daß die Gefäßwand in der Peripherie des menschlichen Körpers sich beim Gesunden nach Injektion von 1 mg Strophanthin-Böhringer nicht deutlich ändert. Es läßt sich mithin aus meinen Versuchen keine Bestätigung der von Gottlieb und Magnus

beim Tier mit den 70- bis 80- respektive 140- bis 160fachen toxischen Dosen von Strophanthin erzielten so sehr deutlichen peripheren Gefäßwirkung herleiten. Diese Tatsache läßt es denn weiterhin auch durchaus fraglich erscheinen, ob die therapeutisch angewendeten Dosen von Strophanthin beim Menschen die vom Gottlieb und Magnus nachgewiesene Gefäßkontraktion in Splanchnikusgebiet hervorrufen. Träte auch beim Menschen eine solche Gefäßkontraktion der inneren Teile auf, so müßte man annehmen, daß diese teils durch reflektorische Einflüsse, teils durch passive Dehnung eine deutlich nachweisbare Erweiterung der peripheren Strombahnen zur Folge haben dürfte. Gegen eine irgendwie ins Gewicht fallende Kontraktion der Gefäße beim Menschen unter der Einwirkung von 1 mg Strophanthin spricht denn auch die sehr geringfügige Steigerung des Maximaldruckes und der Amplitude, die sich aus unseren Versuchen in gleicher Weise wie aus der jüngsten Fraenkelschen (38) Publikation ergibt.

Ich komme deshalb zu dem Schluß, daß eine irgendwie ins Gewicht fallende Veränderung im Gefäßdurchschnitt durch therapeutische Gaben von Strophanthin bis zu einer Stunde nach der Injektion äußerst unwahrscheinlich ist.

Da die Veränderungen des Blutdruckes und der Flamme, die durch die Strophanthininjektion hervorgerufen werden, 1 Stunde nach derselben in der Regel abgeklungen sind, so dürften auch der Annahme Bedenken entgegenstehen, daß die wahre Wirkung erst später in Erscheinung träte.

Ich möchte aber ausdrücklich betonen, daß eine volle Sicherheit meiner hier als wahrscheinlich ausgesprochenen Ansicht sich erst dann ergeben wird, wenn gleichartige Untersuchungen, wie ich sie für die Peripherie ausgeführt habe, auch bezüglich der Darmgefäße beim Menschen vorliegen. Solche Untersuchungen sind zurzeit mit dem Weberschen Darmplethysmographen an der Tübinger Poliklinik im Gange.

Des weiteren möchte ich auch hervorheben, daß meine Untersuchungen selbstverständlich nur ein Urteil über die Gefäßweite als solche zulassen. Ob Veränderungen im Tonus der Arterienwand ohne konsekutive Gefäßkaliberschwankungen aufgetreten sind, besagen sie nicht. Es wäre ja denkbar, daß die peripheren Gefäße bei unverändertem Gefäßkaliber infolge eines durch die Strophanthinwirkung bedingten vermehrten Tonus ihrer Wand dem gesteigerten Druck einen Widerhalt böten. Wahrscheinlich ist mir diese Annahme nicht, denn die Volumenpulse erscheinen stets vergrößert, sobald das Gefäßkaliber nach der Injektion seine vor derselben beobachtete Größe wieder erreicht respektive überschreitet, und sie werden sofort wieder kleiner, sobald die Gefäßweite bald darauf wieder abnimmt. Diese Tatsachen sprechen nicht für eine durch das Strophanthin als solches hervorgerufene Veränderung des Gefäßtonus. Doch schließen sie diese auch nicht vollständig aus.

2. Das die systolische Zunahme der Stromgeschwindigkeit widerspiegelnde Tachogramm des Truncus anonymus respektive der Arteria subclavia, das einen Rückschluß auf die wechselnde Größe des Schlagvolumens zuläßt, wurde durch die psychischen Alterationen wenig beeinflußt. Nur in dem Falle des Kollapses fand sich eine vorübergehende Verringerung der Flammenhöhe.

Dagegen zeigten sich charakteristische Unterschiede des Tachogramms bei den wirklichen und bei den vorgetäuschten Strophanthininjektionen.

Während bei den Scheininjektionen die Flammenhöhe, abgesehen von ganz minimalen Unterschieden während der ganzen Versuchsdauer die gleiche blieb und auch die Pulsfrequenz sich nicht nennenswert änderte, sodaß der Ablauf des Flammenbildes von Anfang bis Ende des Versuches räumlich wie zeitlich ein durchaus gleichartiger war, trat nach den Strophanthininjektionen fast ausnahmslos eine mehr oder weniger deutliche Steigerung des systolischen Flammengipfels hervor, und das Pulsbild zog sich infolge der eintretenden Bardykardie oft sehr deutlich in die Länge. Nur bei einem Flammenbild wurde die Steigerung des systolischen Flammengipfels nach der Strophanthininjektion vermißt, und nur in dem Versuch, in dem ein dauernder Schmerz nach der Injektion zurückblieb, trat keine Verlangsamung der Pulsfrequenz hervor.

Während also beim Gesunden plethysmographisch eine Beeinflussung der Weite der peripheren Gefäße nicht nachweisbar war, zeigte sich tachographisch, abgesehen von einem Falle, ausnahmslos eine mehr oder weniger deutliche, oft sogar äußerst charakteristische Veränderung der Herztätigkeit. Die Schlagfolge nahm deutlich ab, das Schlagvolumen nahm zu. Unter 9 Versuchen mit Injektion von etwa 1 mg Strophanthin fanden sich also 8, bei denen tachographisch eine deutliche Beeinflussung der Herztätigkeit durch das Mittel hervortrat, während in einem, allerdings nicht sehr gut gelungenen, Flammenbilde die systolische Zunahme der Stromgeschwindigkeit nach Strophanthininjektion nicht sicher festzustellen war.

Als Ausdruck der vorher geschilderten Veränderungen der Zirkulation zeigte sich der Blutdruck (Maximaldruck sowohl wie Amplitude) in allen Fällen, wenn auch mäßig, so doch sicher nachweisbar gesteigert. Im 3. Versuch z. B. stieg, bei gleichzeitiger sehr deutlicher Zunahme der Flammenhöhe, der systolische Blutdruck von 135 vor der Injektion auf 158 10 Minuten nach derselben, und die Amplitude wuchs von 70 auf 88. Dabei stand die plethysmographische Kurve dicht unterhalb des Normalstandes.

Man gewinnt deshalb den Eindruck, daß die nach Strophanthininjektion auftretende mäßige Blutdrucksteigerung im wesentlichen durch die Zunahme des Schlagvolumens bedingt ist, und daß die Gefäße an ihrem Zustandekommen wenig oder gar nicht beteiligt sein dürften. Dieser Eindruck verstärkt sich angesichts der Tatsache, daß bei Erregung nennenswerter vasomotorischer Kontraktionen (durch die Eisreaktion oder durch Schmerz) die sonst mäßige Blutdrucksteigerung sofort ganz beträchtlich stärker ausfiel. Es darf hinzugefügt werden, daß die Veränderungen des Blutdruckes in der Regel mit Abschluß des Versuches zurückgegangen waren. In den Fällen, in denen durch sehr langes Stillsitzen, sowie durch Abkühlung des Wassers im Plethysmographen gegen Ende des Versuches plethysmographisch eine Gefäßkontraktion nachweisbar wurde und der Blutdruck demgemäß nicht zur Norm zurückkehrte, stellten sich sofort normale Blutdruckverhältnisse ein, sobald die Versuchsperson sich wieder bewegen durfte und eine ihr zusagende Stellung einnehmen konnte. In einzelnen Fällen vorgenommene Kontrollmessungen ergaben, daß die nach der

Strophanthininjektion eintretende leichte Blutdrucksteigerung auf die erste Stunde nach der Einverleibung des Mittels, in der Regel sogar auf die ersten $^3/_4$ Stunden, beschränkt blieb. Weder am gleichen noch an den folgenden Tagen konnten irgendwelche Nachwirkungen der Injektion in Gestalt von Blutdrucksteigerungen beobachtet werden.

Von einer Vermehrung der Diurese wußten die Versuchspersonen nichts zu berichten. Gemessen wurde die Diurese nicht.

Ueber ihre subjektiven Beobachtungen nach der Injektion befragt, gaben die meisten Versuchspersonen an, sie hätten außer dem leichten Schmerz beim Einstich und außer dem zuletzt lästig werdenden Zwang des Stillsitzens keinerlei abnorme Sensationen gehabt. Einige hingegen berichteten, sie hätten nach der Injektion etwas Herzklopfen bekommen, auch hätten sich stärkere klopfende Sensationen in den Schläfen sowie in den Armen eingestellt. Zwei Versuchspersonen berichteten auch, daß sie am Tage der Injektion bei körperlichen Anstrengungen (der eine beim Bergsteigen, der andere auf dem Fechtboden) Herzklopfen bekommen hätten, sodaß sie von der anstrengenden Beschäftigung hätten Abstand nehmen müssen. Am Tage nach der Injektion wurden bei keiner der Versuchspersonen mehr irgendwelche abnorme Sensationen festgestellt. Er ist noch hinzuzufügen, daß bei allen zu diesen Versuchen herangezogenen jungen Leuten durch Auskultation und Perkussion durchaus normale Verhältnisse des Herzens festgestellt waren und daß ihre Arterien mit einer einzigen Ausnahme sehr gut reaktionsfähig waren.

Die geschilderten leichten Sensationen einzelner Versuchspersonen ließen es uns geraten erscheinen, in keinem Falle über die therapeutisch übliche größte Dosis von 1 mg Strophanthin hinauszugehen. Im Anfang unserer Versuche verwendeten wir sogar zweimal nur $^3/_4$ mg.

Nachdem sich also als Resultat unserer Untersuchungen am gesunden Menschen ergeben hatte, daß die therapeutisch üblichen Dosen von Strophanthin-Böhringer fast ausnahmslos eine deutliche, wenn auch mäßige Einwirkung auf das Herz ausübten, und daß sie dadurch den Blutdruck vorübergehend leicht steigerten, während die Gefäßweite in der Peripherie unverändert blieb, erschien es von größtem Interesse festzustellen, wie sich die Einwirkung des Mittels bei schwerer dekompensierten Herzkranken darstellte. Ueber die nach Strophanthininjektion sehr rasch und deutlich eintretende Steigerung der Druckamplitude und eventuell auch des Maximaldruckes bei Herzkranken sind wir ja durch eine ganze Anzahl von Arbeiten unterrichtet. Ich beziehe mich hier nur auf die umfassende Darstellung Fränkels (39), des Begründers der Strophanthintherapie, seines Schülers Hedinger (40), sowie Liebermeisters (41). In diesen Arbeiten findet die nähere diesbezügliche Literatur ihre Besprechung.

Untersuchungen am Kranken. Ich selbst habe im Distrikt der Tübinger Poliklinik bei einer größeren Anzahl geeigneter Kranker Strophanthininjektionen gemacht und gleichzeitig fortlaufend Blutdruck und Diurese gemessen. Ich werde darüber weiter unten berichten und möchte nur hier schon hervorheben, daß ich in den Fällen, in denen das Strophanthin sich wirksam erwies, ganz die gleichen Beobachtungen gemacht habe wie Fraenkel.

In zwei Fällen ist es mir dann aber auch gelungen, bei schwer dekompensierten Kranken gleichzeitig vor und nach der Strophanthininjektion ein Plethysmogramm und ein Tachogramm aufzunehmen, sowie fortlaufend den Blutdruck zu bestimmen. In diesen Fällen war der Eingriff auch von dem gewünschten therapeutischen Effekt begleitet. Die Dyspnoe und die Zyanose der Patienten wurden beseitigt, ihre Oedeme schwanden rasch, es stellte sich Schlaf ein, und die Diurese stieg sehr deutlich an.

Im einzelnen stellte sich der eine Versuch folgendermaßen dar:

7. 64jährige Frau. Schwere chronische Herzmuskelinsuffizienz; ziemlich rigide periphere Arterien; beträchtliche Dyspnoe, Zyanose, Leberschwellung; starke Oedeme.

Zeit	Plethysmogramm	Tachogramm	Max.-Druck	Min.-Druck	Amplitude
Vor der Injektion . .	Horizontal verlauf., mit stark irregulär. und inäqualen Pulsen	Ein wirr. Durcheinander niedrig stehender Flammenspitzen, an dem ein pulsat. Rhythmus überhaupt nicht erkennbar ist	—	—	—
1. Blutdruckmessung .	Unverändert	—	175	140	35
Vorbereitungen zur Inj.	Unverändert	—	—	—	—
Injektion (1 mg) . . .	Unverändert	—	—	—	—
1 Min. nach der Injekt.	Unverändert; Pulse bereits deutlich weniger arrythmisch u. inäqual als vor der Injektion	—	—	—	—
2 „ „ „ „	Unverändert	—	—	—	—
3 „ „ „ „	Unverändert	—	—	—	—
4 „ „ „ „	Unverändert; Pulse viel weniger arrythmisch und inäqual als vor der Injektion	Flamme fast bis zu doppelt. Höhe gesteigert; Auftreten deutlicher, wenn auch noch inäqualer und arrhythmischer Pulse mit enorm tiefen Inzisuren	180	115	65
5 „ „ „ „	— 0,05 Vol.-Prozent	—	—	—	—
10 „ „ „ „	— 0,1 „	—	195	115	80
15 „ „ „ „	— 0,2 „	—	—	—	—
18 „ „ „ „	— 0,2 „	—	—	—	—

Das Plethysmogramm verlief während des ganzen Versuches horizontal; psychische Reaktionen traten nicht hervor, da die Patientin einmal infolge der bei früheren Injektionen gemachten sehr guten Erfahrungen den Eingriff selbst wünschte und die Geringfügigkeit des damit verbundenen Schmerzes kannte, und da weiterhin auch die rigide Arterie wenig reaktionsfähig war. Gegen Ende des Versuches sank infolge Ermüdung beim Stillsitzen das Plethysmogramm ganz wenig ab. Sehr schön kommt auch im Plethysmogramm zum Ausdruck, wie die vorher sehr irregulären und inäqualen Pulse bereits 1 Minute nach der Strophanthininjektion gleichmäßiger werden und es auch weiterhin bleiben. Während nun die Gefäßkurve durch die Strophanthininjektion unbeeinflußt erschien, trat am Tacchogramm der zentralen Gefäße eine geradezu erstaunliche Umwandlung ein. Das vollkommen gesetzlos erscheinende wirre Durcheinander kleiner aufblitzender Flammenspitzen wich einem in seinen systolischen Schlägen fast doppelt so großen, sehr deutlichen, wenn auch zunächst noch irregulären und inäqualen Puls. Besonders bemerkenswert waren an diesen Flammenpulsen die tief ausholenden Inzisuren, wie sie dem zentralen Pulse eigentümlich sind, und die stark hervortretenden Neben- und Nachschläge. Diesen starken Veränderungen

der Herztätigkeit entsprach denn auch eine Steigerung des Maximaldruckes um 20 cm Wasser und eine Amplitudensteigerung um 45 cm.

Der Versuch zeigt in schlagender Weise, daß das Strophanthin auf das kranke Herz nach gleicher Richtung, nur unendlich viel kräftiger, einwirkt als auf das gesunde, und daß auch beim Herzkranken eine Veränderung der Gefäßweite in der Peripherie nicht hervorzutreten scheint, sodaß die eintretende Steigerung des Maximaldruckes und der Amplitude im wesentlichen auf die rasche und kräftige Anregung der Herztätigkeit zurückzuführen ist.

Ganz analoge Resultate ergab ein zweiter derartiger Versuch bei einer 32jährigen Frau mit schwer dekompensierter Mitralinsuffizienz und -stenose, bei der die Arterien nicht deutlich rigide waren.

Zu einem abschließenden Urteil ist selbsverständlich eine größere Anzahl derartiger Versuche erforderlich, über die ich wegen der enormen Schwierigkeiten, die sich ihrer Durchführung entgegenstellen, bislang leider nicht verfüge. Doch sind auch nach dieser Richtung weitere Untersuchungen an der Tübinger Poliklinik im Gange. Wegen der motorischen Unruhe, in der sich stärker dekompensierte Herzkranke befinden, und der damit verbundenen Schwierigkeit, auch nur einige Zeit still zu sitzen, können nur besonders verständige Kranke zu diesen Versuchen herangezogen werden. Am zweckmäßigsten wird man solche Patienten verwenden, die früher nach Strophanthininjektion wesentliche und rasche Erleichterung erlebt haben und demgemäß den von Fraenkel beschriebenen „Strophanthinhunger“ aufweisen. In unseren beiden Fällen gelang die so notwendige Fixierung des Armes im Plethysmographen dadurch, daß ein Assistent den bei rechtwinkliger Beugung mit dem Olekranon gegen einen festen Widerhalt gelagerten Arm der Kranken andauernd mit der Hand in dieser Stellung festhielt, sodaß wir in der Tat trotz der durch die Dyspnoe bedingten Bewegungen des Thorax ein sehr ruhiges Plethysmogramm aufnehmen konnten.

Zum Schlusse sei nun noch die klinische Beobachtung einer bei der erstgenannten Patientin früher gemachten erfolgreichen Strophantininjektion angeführt.

Vom 24. Juli bis zum 9. August wurde bei der damals nur wenig oder gar nicht dekompensierten Frau jeden Tag nachmittags um die gleiche Zeit der Blutdruck bestimmt. Es fand sich in dieser Zeit ein durchschnittlicher Maximaldruck von 174 und ein Minimaldruck von 126, mithin eine Amplitude von 48. Die täglich gemessene Urinmenge betrug durchschnittlich 875 ccm.

Nunmehr trat eine stärkere Dekompensation ein, sodaß der Maximaldruck am 10. und 12. 155, der Minimaldruck 135, mithin die Amplitude nur noch 20 cm betrug, während die Urinmenge sich in Höhe von 900 beziehungsweise 800 ccm hielt. Gleichzeitig traten beträchtliche Dyspnoe, Zyanose, sowie starke Oedeme auf. Am 12., abends um 7 Uhr, wurde eine Injektion von 1 mg Strophanthin gemacht. Unmittelbar vor der Injektion betrug der Maximaldruck 155, der Minimaldruck 135, mithin die Amplitude 20 cm. Nachdem inzwischen sofort nach der Injektion ein deutliches Kräftigerwerden des Pulses wahrnehmbar geworden war, fand sich $^1/_2$ Stunde nach Anwendung des Mittels ein Maximaldruck von 190, ein Minimaldruck von 130, mithin eine Amplitude von 60 cm.

Patientin schlief in der nun folgenden Nacht zum ersten Male wieder sehr gut und ungestört durch ihre Dyspnoe. Die Urinmenge, die besonders während der Nacht zugenommen hatte, betrug am nächsten Tage mehr als das Doppelte (2050 ccm). Die Oedeme verschwanden in

den folgenden Tagen zusehends. Am 13., abends 7 Uhr, betrug der Maximaldruck 180, der Minimaldruck 120, mithin die Amplitude noch 69 cm. Am 14. fanden sich um die gleiche Zeit Zahlen von 180 und 110, sodaß die Amplitude auf 70 gestiegen war, am 15. ergab sich mit Werten von 175 und 100 eine Amplitudensteigerung auf 75. Nachdem dann noch einige Tage so günstige Zahlen festgestellt werden konnten, sank die Amplitude allmählich wieder. Am 18. z. B. fand sich bei Druckwerten von 175 und 130 eine Amplitude von 45, am 20. bei Werten von 175 und 135 eine solche von 40 cm, am 27. bei Werten von 145 und 105 eine solche von 35 und am 1. September bei Werten von 155 und 140 endlich wieder eine Amplitude von nur 15 cm. Gleichzeitig sank die Urinmenge, die in den ersten Tagen nach der Injektion durchschnittlich 1300 ccm betrug, auf ein Durchschnittsniveau von 1000 ccm.

Inzwischen war denn auch das subjektive Befinden wieder wesentlich schlechter geworden, der Puls war irregulär und inäqual, sehr klein, kaum fühlbar, frequent. Dyspnoe, Zyanose, Leberschwellung und Oedeme traten wieder deutlich hervor.

Die relativ kurze Dauer des momentan sehr schönen therapeutischen Effektes veranlaßte uns dann, bei der nächsten notwendig werdenden Injektion, die wir, wie vorstehend berichtet, tachographisch und plethysmographisch kontrollierten, zwei Tage nach dem Eingriff mit der Verordnung sehr geringer Mengen von Digipurat (3mal täglich $^1/_2$ Tablette) zu beginnen und mit dieser Medikation in allmählich sinkender Dosis etwa 8 Tage fortfahren. Auf diese Weise gelang es, bei der Kranken einen zurzeit seit über 4 Wochen bestehender Zustand vollständiger Kompensation herbeizuführen, der es ihr gestattet, außer Bett zu sein und einer leichten Beschäftigung nachzugehen.

Hinzuzufügen wäre noch, daß wir der Kranken Strophanthin erst gaben, als sie nach etwa einjährigen immer wiederkehrenden Dekompensationen Digitalis- und Strophanthuspräparate per os nicht mehr recht vertrug und auch die Wirksamkeit der innerlich gegebenen Mittel sich vollständig abgestumpft hatte. Daß wir das Strophanthin erst verwendeten, nachdem die übrigen Digitalispräparate einige Zeitlang ausgesetzt waren, bedarf kaum besonderer Erwähnung.

Es sind dann in der Tübinger Poliklink in den letzten $1^1/_2$ Jahren noch eine ganze Reihe von anderen Fällen eingetretener Herzschwäche (teils chronische Herzmuskelinsuffizienzen, teils Vitia cordis, teils interstitielle Nephritiden) mit ähnlich gutem Erfolge mit Strophanthininjektionen behandelt worden. Einige der Patienten waren von den raschen und in die Augen springenden Erfolgen gegenüber der inneren Darreichung so befriedigt, daß sie im weiteren Verlauf ihrer Krankheit wiederholt und dringend um erneute Injektionen baten.

Auf der anderen Seite wurde aber bei zwei Patientinnen beobachtet, daß die späteren Injektionen trotz einwandfreier Technik (kein Schmerz durch Fehlgehen von Strophanthin ins Unterhautzellgewebe) ohne den gewünschten subjektiven wie objektiven Erfolg blieben. Die eine der Patientinnen starb etwa 4 Wochen, nachdem die letzte Injektion sich als völlig unwirksam erwiesen hatte, die zweite aber lebt noch jetzt, nachdem die drei letzten Injektionen vor nunmehr schon 8—10 Wochen gänzlich im Stich gelassen hatten.

Endlich kamen einige Fälle zur Beobachtung, bei denen von vornherein subjektiv wie objektiv nur eine äußerst geringe Einwirkung des Strophanthins nachweisbar war, ohne daß innerhalb absehbarer Zeit der Tod an Herzschwäche eingetreten wäre.

Eine deutliche Ursache, warum in einzelnen Fällen von Herzschwäche der sehr gute Erfolg eintrat, während er in anderen ausblieb, ohne daß der Tod in absehbarer Zeit erfolgt wäre, ohne daß

man also annehmen müßte, das Herz sei vollständig erschöpft gewesen, ließ sich nicht eruieren.

Auch wir sind demgemäß zu dem Resultat gekommen, daß wir das Strophanthin im wesentlichen in den Fällen anwenden, in denen die per os gegebenen Digitalispräparate entweder unwirksam sind, oder nicht vertragen werden. Nun liegt es in der Natur einer poliklinischen Praxis, daß derartige Fälle uns häufiger vorkommen, als einer Klinik, die ihre Patienten in ganz anderer Weise ruhigstellen, geeignet ernähren und mit einer entsprechenden Flüssigkeitszufuhr behandeln kann, als das in den Wohnungen armer Leute jemals möglich ist.

Irgendein erkennbarer Nachteil für die Kranken hat sich bei den zirka 40 in der Tübinger Poliklinik bisher gemachten Injektionen in keinem Fall gezeigt.

Bei Zuständen akuter Kreislaufinsuffizienz wird es stets dem rein persönlichen Ermessen des Arztes überlassen bleiben müssen, ob er eine Injektion wagen will oder nicht.

Ob das Strophanthin auch bei Vasomotorenkollapsen im Verlaufe von Infektionskrankheiten, bei denen es in letzter Zeit auch gelegentlich verwendet wurde, indiziert ist, muß angesichts der bislang nicht nachweisbaren Gefäßwirkung des Mittels durchaus fraglich erscheinen.

Kurz zusammenfassend läßt sich also über die Resultate der experimentellen wie der klinischen Untersuchungen folgendes sagen:

Eine Wirkung der therapeutisch üblichen Dosen von Strophanthin-Böhringer auf die Gefäßweite in der Körperperipherie war weder bei gesunden noch bei kranken Menschen nachweisbar. Ob eine Einwirkung des Mittels auf den Gefäßtonus stattfindet in dem Sinne, daß die Gefäßwand dem gesteigerten Innendruck nicht nachzugeben vermag, ließ sich nicht sicher ausschließen.

Eine Wirkung auf das Herz in Gestalt einer mäßigen Vergrößerung und einer Verlangsamung der Schlagfolge ließ sich schon beim Gesunden, wenn auch nur kurze Zeit nach der Injektion (innerhalb der ersten Stunde), nachweisen.

Ganz besonders charakteristisch gestaltete sich aber die enorme Wirkung auf Schlagvolumen, Regularität, Aequalität und Frequenz bei zwei schwer dekompensierten Herzkranken.

Das kranke Herz scheint demnach unter gewisssn Umständen eine bedeutend größere Anspruchsfähigkeit für das Mittel zu haben, als das gesunde. Innerhalb weniger Minuten konnte sein Schlagvolumen sehr stark gesteigert, seine Schlagfolge beträchtlich herabgesetzt und seine gesamte Tätigkeit geregelt und geordnet werden.

Warum das Strophanthin in einzelnen Fällen versagte, ohne das das Herz etwa an der letzten Grenze seiner Leistungsfähigkeit gestanden hätte, bleibt einstweilen unbekannt.

Die auch früher schon beschriebenen Veränderungen des Blutdruckes, wie sie nach wirksamen Strophanthininjektionen sehr rasch einsetzen, um beim Gesunden innerhalb der ersten Stunde wieder abzuklingen, beim Kranken aber eventuell tagelang anzuhalten, sind demnach offensichtlich zu ganz überwiegendem Teile durch die Veränderungen der Herztätigkeit bedingt.

Literatur: 1. Traube (Ges. Beitr. z. Phys. u. Pathol., Bd. 1). — 2. Böhm (Pflügers A., Bd. 5). — 3. Williams (A. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 13). — 4. François Frank (Clinique méd. de la Charité 1894). — 5. Bock (A. f.

exp. Path. u. Ther., Bd. 41). — 6. Hedbom (Skandinav. Arch. f. Phys., Bd. 8). — 7. Cushny (J. of exp. Med., Bd. 2). — 8. Traube (Berl. klin. Woch. 1871). — 9. Galan (Thèse Paris 1861). — 10. Fothergill (Brit. med. J. 1871). — 11. Legroux (Gaz. hébd. 1867). — 12. Klug (Du Bois' Arch. f. Phys. 1880). — 13. Donaldson and Stevens (J. of Phys., Bd. 4). — 14. Ringer and Sainsbury (Med. and Chir. Society Transact. 1884). — 15. Thomsen (Inaug.-Dissert. Dorpat 1887). — 16. Langaard (Therap. Monatsh. 1887). — 17. Schäfer (Med. and Chir. Society Transact. 1884). — 18. Kobert (A. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 22). — 19. L. Brunton and Turnicliffe (J. of Phys., Bd. 20). — 20. Bradford and Philipps (J. of Phys., Bd. 8). — 21. Friedel Piek (A. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 42). — 22. Ackermann (D. A. f. kl. Med., Bd. 11). — 23. Goertz (Inaug.-Dissert. Dorpat 1873). — 24. Koppe (Inaug.-Dissert. Dorpat 1874). — 25. Schmiedeberg (Grundriß d. Arzneimittellehre 1895 u. spätere Auflagen). — 26. Schmiedeberg (Grundriß d. Arzneimittellehre 1906). — 27. Gottlieb und Magnus (A. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 47). — 28. Romberg (Kongreß f. innere Med. 1904) — 29. O. Müller (A. f. Anat. u. Phys., phys. Abt., Supp. 1904). — 30. Sahlis Schüler Ruedi und Balli (Inaug.-Dissert. Bern 1895 und 1896). — 31. Fr. Kraus (Deutsche med. Wschr. 1905, Nr. 1). — 32. Liwschütz [bei Romberg und O. Müller] (Inaug.-Dissert. Tübingen 1907) sowie O. Müller (Naturforscherversammlung 1908). — 33. O. Müller (D. A. f. kl. Med. 1905). — 34. Derselbe (Naturforscherversammlung 1908). — 35. Lehmann, Die körperlichen Aeußerungen psychischer Zustände. Uebersetzt von Benedixen. (Leipzig 1899 und 1901). — 36. Berger, Ueber die körperlichen Aeußerungen psychischer Zustände. (Jena 1904). — 37. O. Müller (Deutsche med. Wschr. 1906). — 38. Fraenkel und Schwartz (A. f. exp. Path. u. Ther., Supplbd. 1908). — 39. Fraenkel (Ergebnisse d. inner. Medizin und Kinderheilkunde 1907). — 40. Hedinger (Münch. med. Wochschr. 1907). — 41. Liebermeister (Med. Klinik 1908)

Lebenslauf.

Ich, Christian Heinrich Otto Vagt, wurde am 27. Juli 1884 in Hamburg als Sohn des Lehrers H. H. Vagt geboren. Ich besuchte in meiner Heimatstadt das Johanneum und bestand an diesem Gymnasium im Herbst 1902 das Abiturienten-Examen.

Hierauf wandte ich mich, einem lang gehegten Wunsche folgend, dem Studium der Medizin zu. Die ersten 7 Semester verbrachte ich in Tübingen. Am Ende des 5. Semesters bestand ich die ärztliche Vorprüfung; im 7. Semester genügte ich meiner Militärpflicht.

Im 8. Semester studierte ich in München. Dann führte mich der Weg zur liebgewonnenen Alma mater Tubingensis zurück, an der ich meine Studien beendete. Im Frühjahr 1908 bestand ich das Staatsexamen.

Seit Anfang Juli 1908 bin ich als Medizinalpraktikant an der Tübinger Medizinischen Universitäts-Poliklinik tätig.